

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martini

UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS VON
DIABETES MELLITUS UND INSULIN AUF DIE
INTESTINALE RESORPTION BEIM MENSCHEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

EBERHARD SCHMITT

aus Frankfurt

Marburg 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martini

UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS VON
DIABETES MELLITUS UND INSULIN AUF DIE
INTESTINALE RESORPTION BEIM MENSCHEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

EBERHARD SCHMITT

aus Frankfurt

Marburg 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Universität Marburg am 30. Mai 1975

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. H. Gottesbüren

Correferent: Prof. Dr. H. Kaffarnik

1. Theoretische Grundlagen	1
1.1 Die chemische Reaktion von Natrium	2
1.2 Wirkung von Natrium auf Wasser	3
1.3 Wirkung von Natrium auf die Luft	4
1.4 Wirkung von Natrium auf die Erde	5
2. Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet	6
3. Experimentelle Untersuchung	7
3.1 Versuchsaufbau	8
3.2 Durchführung	9
3.3 Beobachtung	10
4. Auswertung der Versuchsergebnisse	11
4.1 Theoretische Grundlagen	12
4.2 Experimentelle Untersuchung	13
4.3 Beobachtung	14
4.4 Auswertung	15
4.5 Diskussion	16
4.6 Zusammenfassung	17
5. Literaturverzeichnis	18
6. Berechnung der Ergebnisse	19

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Die intestinale Resorption von Kohlehydraten	2
1.2 Methoden zur Resorptionsprüfung	4
1.3 Einfluß von Diabetes mellitus auf die Dünndarmresorption beim Tier	5
1.4 Bisher vorliegende Untersuchungen zum Einfluß von Insulin und Diabetes mellitus auf die Dünndarmresorption beim Menschen	8
2. Fragestellung	9
3. Methodik	10
3.1 Perfusionssonde	10
3.2 Perfusionsapparatur	12
3.3 Perfusionslösung	13
4. Untersuchungsgang und Patientengut	14
4.1 Glucose-, Wasser- und Elektrolytresorption bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden ..	14
4.1.1 Patientengut	14
4.1.2 Untersuchungsgang	14
4.2 Einfluß endogenen und intravenös injizierten Insulins auf die Resorption	17
4.2.1 Patientengut	17
4.2.2 Untersuchungsgang	18
5. Labormethoden und statistische Analyse	21
6. Berechnung der Resorption	22

7. Ergebnisse	24
7.1 Vergleich der Glucose-, Wasser- und Elektrolytresorption bei Diabetikern und stoffwechselgesunden Probanden	24
7.2 Einfluß endogenen und intravenös injizierten Insulins auf die Resorption	26
7.2.1 Untersuchungsergebnisse über die Glucose- und Wasserresorption bei 12 stoffwechselgesunden Probanden vor und nach der intravenösen Injektion von 1,0 g Tolbutamid-Na ...	26
7.2.2 Untersuchungsergebnisse über die Glucose- und Wasserresorption bei 8 insulinbedürftigen Diabetikern vor und nach der intravenösen Injektion von 1,0 g Tolbutamid-Na ...	26
7.2.3 Untersuchungsergebnisse über die Glucose-, Wasser-, Kalium- und Natriumresorption bei 7 stoffwechselgesunden Probanden vor und nach der intravenösen Injektion von 20 I.E. Insulin	27
7.2.4 Untersuchungsergebnisse über die Glucose-, Wasser-, Kalium- und Natriumresorption bei 7 stoffwechselgesunden Probanden vor und nach der intravenösen Injektion von 20 I.E. Insulin und gleichzeitiger Glucoseinfusion	28
7.2.5 Untersuchungsergebnisse über die Glucose-, Wasser-, Kalium- und Natriumresorption bei 5 insulinbedürftigen Diabetikern vor und nach der intravenösen Injektion von 20 I.E. Insulin	29
7.3 Graphische Darstellung der Ergebnisse	31
8. Diskussion	35
9. Zusammenfassung	44
Literaturverzeichnis	

1. Einleitung

Die für die Lebensvorgänge notwendige Energie gewinnt der Organismus unter physiologischen Bedingungen vorwiegend durch den intrazellulären Umsatz von Glucose, in geringerem Umfang durch den Abbau von Fett. Glucose und Fett stammen aus der Nahrung, oder, bei Nahrungsmangel aus den Glykogen- und Fettdepots des Körpers.

Den größten Anteil der Kohlhhydrate in der Nahrung bilden die Polysaccharide -Stärke und Glykogen-, gefolgt von den Disacchariden wie Sacharose, Maltose und den wenig ins Gewicht fallenden Monosacchariden Glucose, Fructose und Galactose.

Polysaccharide und Disaccharide müssen bei der Verdauung in Monosaccharide aufgespalten werden, um vom Organismus resorbiert werden zu können. Diese Aufspaltungen bewirken Fermente, die zum Teil von den Verdauungsdrüsen wie Speicheldrüsen und Pankreas (α-Amylasen) sezerniert werden, teils im Bürstensaum der Darmepithelzellen lokalisiert sind (Disaccharidasen).

Die Resorption der Monosaccharide Glucose und Galactose wird durch einen aktiven Transportvorgang mittels eines Carriersystems bewerkstelligt. Über die Wirkungsweise dieses Carriersystems liegen verschiedene Modellvorstellungen vor (9, 10, 11, 15).

1.1 Die intestinale Resorption von Kohlehydraten

Aus dem bisher bekannten lassen sich folgende Eigenschaften für den aktiven Transport von Stoffen aus dem Darmlumen in die Darmzelle ableiten.

Er ist energieabhängig und richtungsgebunden, kann gegen ein Konzentrationsgefälle erfolgen, und gehorcht der Michaelis - Menten-Konstanten. Damit ein Zuckermolekül aktiv transportiert werden kann, muß es bestimmte Bedingungen erfüllen. Es muß als sechsgliedrige Ringstruktur vorliegen, die OH-Gruppe muß d-konfiguriert sein und die OH-Gruppe an C₂ muß eine d-Stereokonfiguration besitzen (15).

Ein Modell für die Wirkungsweise des Carriersystems basiert auf Ergebnissen, die von Crane, sowie von Schultz und Ceram mit in-vitro-Methoden ermittelt wurden (9, 10, 11).

Im Gegensatz zu anderen Diffusionssystemen (Wie z.B. Erythrozyten, Muskel- und Fettzellen) ist die Dünndarmepithelzelle polarisiert. Es besteht ein elektrochemischer Gradient von Na-Ionen, der vom Zelläußeren zum Zellinneren gerichtet ist. Dieser Gradient wird aufrechterhalten durch ein System, das auf der Serosaseite der Zelle lokalisiert ist und das aktiv Na⁺ aus der Zelle unter Verbrauch von ATP durch die ATP-ase herausbefördert, - die Natriumionpumpe. Dadurch wird die intrazelluläre Konzentration von Natrium niedrig gehalten. Der Transport von Glucose gegen ein Konzentrationsgefälle durch die lipoidhaltige Matrix der Bürstensaummembran zum Zellinneren

wird dadurch bewirkt, daß ein Komplex aus Na^+ -Ionen, Glucose und dem Carrier gebildet wird. Die Flußrichtung dieses Na^+ -Glucose-Carrierkomplexes zum Zellinneren wird durch den Natriumionenbergabtransport bedingt. Dieser wird durch Diffusion bewirkt. Dadurch wird gleichzeitig die in dem Komplex gebundene Glucose bergauf transportiert. Hiermit ist der Glucoseberauftransport indirekt über die Natriumionenpumpe mit der ATP-Spaltung verknüpft (8, 15).

Innerhalb der Zelle diffundieren der Zucker und Na^+ frei von dem Carrier wie in einem System der erleichterten Diffusion, bei dem keine Energie verbraucht wird und die Akkumulation gegen einen Konzentrationsgradienten nicht möglich ist.

Der aktive Transport kann jedoch durch ein starkes osmotisches Gefälle vom Blut zum Darmlumen und durch Natriumverarmung der Darmepithelzellen gestört werden (15).

Neben der Möglichkeit des aktiven Transportes gibt es noch die passive Resorption - wahrscheinlich durch Poren in den Zellmembranen - und einen carriervermittelten Transport (facilitated equilibration), bei dem ein Transportvorgang gegen ein Konzentrationsgefälle nicht möglich ist und bei dem keine Energie verbraucht wird. Passiv resorbiert werden u.a. die Pentosen sowie Glycerin, Xylit und Sorbit. Auch die aktiv resorbierten Substanzen werden bei höheren Konzentrationen im Darmlumen zum Teil passiv resorbiert. Den Weg der erleichterten Diffusion beschreitet z.B. Fructose.

1.2 Methoden zur Resorptionsprüfung

Um die Resorptionsleistung des menschlichen Dünndarms beurteilen zu können, stehen verschiedene Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Die Funktionsdiagnostik bedient sich direkter und indirekter Methoden. Als einzig brauchbarer direkter Funktionstest hat sich die Fettbilanz erwiesen. Eine bestimmte Menge Fett wird per os verabreicht und die im Stuhl ausgeschiedene, daß heißt nicht resorbierte Menge wird gemessen. Als indirekte Funktionsteste stehen zur Verfügung: Der Vit A-Toleranztest und der Glucosetoleranztest. Bei ihnen wird der Konzentrationsanstieg einer oral verabfolgten Substanz im peripheren Blut bestimmt. Bei den Ausscheidungstests (D-Xylosebelastung und Vit B₁₂ Test nach Schilling) wird eine resorbierbare Substanz oral appliziert und ihre Ausscheidung über den Harn zur Beurteilung der Resorption herangezogen.

Die morphologische Diagnostik bedient sich der Dünndarmbiopsie. Durch die Bestimmung der Zottenhöhe und Kryptentiefe wird eine gute Information über die Funktion des untersuchten Dünndarmabschnittes erhalten. Die Deutung der in der gastroenterologischen Diagnostik angewandten Dünndarmfunktionstests (Xylosetest, orale Glucosebelastung, Vit A-Test, Schilling-Test, Fettbilanz) ist schwierig, da es sich, abgesehen von der Fettbilanz, um indirekte Verfahren handelt. Bei ihrer Beurteilung müssen Stoff-

wechsel, Speicherung und Ausscheidung der Testsubstanzen berücksichtigt werden. Die Fettbilanz gestattet keine Unterscheidung zwischen Maldigestion (z.B. bei exokriner Pankreasinsuffizienz) und Malabsorption.

Diese Interpretationsschwierigkeiten umgeht die Technik der segmentalen Dünndarmperfusion. Die Untersuchungsmethode wurde 1961 von Schedl und Clifton (34) als Perfusion mit einer zweilumigen Sonde eingeführt und 1966 von Cooper et al. (11) mit einer dreilumigen Sonde modifiziert. Bloch et al. (6) vereinfachten diese Methode durch weitgehende Automatisierung, so daß sie außer für wissenschaftliche Fragestellungen auch zur Diagnostik von Dünndarmerkrankungen herangezogen werden kann. Durch Mehrfachbestimmungen am gleichen Patienten konnte gezeigt werden, daß die Ergebnisse sehr gut reproduzierbar sind (6).

1.3 Einfluß von Diabetes mellitus auf die Dünndarmresorption beim Tier

Es gibt zahlreiche Arbeiten, die sich mit Resorptionsproblemen befassen aber nur wenige, zum Teil einander widersprechende Arbeiten über den Einfluß von Diabetes mellitus und Insulin auf die Resorption (5, 7, 12, 13, 14, 16, 24, 27, 29, 30, 31, 33, 35). Dies überrascht, da eine der wichtigen Leistungen des Darms der Übertritt von Kohlehydraten vom

Darmlumen in die Darmzellen ist und Insulin in der Lage ist, den Glucoseübertritt in Zellen zu ermöglichen.

Es liegen verschiedene tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Diabetes mellitus und Insulin auf die intestinale Resorption von Monosacchariden vor. Diese Untersuchungen wurden sowohl mit in-vivo (14, 24, 27, 33) als auch mit in vitro Techniken (wie "everted sac" Methode) (1, 4, 5, 7, 12, 14, 16, 31, 35) und extracorporaler Perfusion durchgeführt (13). Fast alle Autoren fanden, daß Insulinmangel, wie er typischerweise beim alloxan- und streptozotocindiabetischen Tier vorliegt, zu einer Resorptionssteigerung für Monosaccharide im Vergleich zu Kontrolltieren führt. Diese Ergebnisse konnten sowohl mit in vivo (14, 24, 27, 33) als auch mit in vitro Techniken (1, 4, 5, 7, 12, 13, 14, 16, 31, 35) erzielt werden. Die Resorptionssteigerung ist schon wenige Tage nach der Induktion des Diabetes mellitus nachweisbar (31, 33) und bleibt über Monate bestehen (4, 33). Durch die Behandlung der diabetischen Tiere mit Insulin und der damit verbundenen "Normalisierung" ihrer diabetischen Stoffwechsellage ging die Resorption wieder auf die Werte von stoffwechselgesunden Kontrolltieren zurück (4, 30). Parkinson (32) konnte zeigen, daß auch beim spontan diabetischen Tier (chinesischer Hamster) die intestinale Resorption gesteigert ist. Die gesteigerte Resorption bei Insulinmangel, wie er typischerweise beim alloxan-

und streptocotocin-diabetischen Tier vorliegt, und die Normalisierung der Resorption durch die Insulinbehandlung der diabetischen Tiere lassen vermuten, daß Insulin einen Einfluß auf die intestinale Resorption ausübt.

Die bisher vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen zum Einfluß von Insulin auf die intestinale Resorption haben zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt. So fanden Mehnert und Mitarbeiter (30), daß es bei der Ratte zu einer signifikanten Hemmung der Glucoseresorption kommt, wenn den Tieren 10 Minuten vor Beginn der Dünndarmperfusion Insulin intravenös verabreicht wurde. Beyreiss und Mitarbeiter (5) konnten zeigen, daß auch die Galactoseresorption beim lebenden Tier durch die Gabe von Insulin gehemmt wird.

Dagegen beobachteten Manome und Kuriaki (29) an der lebenden Ratte eine Steigerung der Glucoseresorption, wenn den Tieren 1,5 I.E. bzw. 5 I.E. Insulin/kg Körpergewicht intravenös gegeben wurde. Die Gabe von nur 0,5 I.E. Insulin/kg Körpergewicht führte dagegen nicht zu einer Steigerung der Glucoseresorption.

In vitro Versuche, die von Fromm und Mitarbeitern (16) an der isolierten Mucosa des Känninchendarms durchgeführt wurden, ergaben ebenfalls, daß durch Zugabe von Insulin zum Incubationsmedium eine Resorptionssteigerung von fast 20% erzielt werden konnte. Übereinstimmende Befunde wurden für Glucose von Love und Canavan (28) erhoben.

Andere Untersucher konnten unter Verwendung ähnlicher Techniken (1, 13, 14, 31) keinen Einfluß von Insulin auf die Resorption beobachten. In vivo Experimente erbrachten ebenfalls keine eindeutigen Ergebnisse. Horwath und Mitarbeiter (19) fanden nach Gabe von Insulin eine von der Höhe der Hypoglykämie abhängige Resorptionssteigerung. Wurde jedoch die Hypoglykämie durch gleichzeitige Glucoseinjektionen verhindert, so blieb eine Resorptionssteigerung aus.

1.4 Bisher vorliegende Untersuchungen zum Einfluß von Insulin und Diabetes mellitus auf die Resorption beim Menschen

Untersuchungen zum Einfluß von Insulin und Diabetes mellitus auf die Dünndarmresorption beim Menschen liegen von Vinnik, Kern und Susman vor (38). Die Autoren untersuchten mit einer zweilumigen Sonde die intestinale Resorption bei insulinbedürftigen Diabetikern und fanden, daß sie im Vergleich zu Stoffwechselgesunden gesteigert ist. Durch die Verabreichung von Insulin konnten sie weder beim Stoffwechselgesunden noch beim Diabetiker einen Einfluß auf die Resorption erzielen.

Demgegenüber fanden Genel et al. (17) an Schleimhautbiopsien des menschlichen Jejunums, daß die Aufnahme von α -Methylglucose sich bei insulinbedürftigen juvenilen Diabetikern nicht von der bei Kontrollen unterscheidet.

2. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es:

1. Die Dünndarmresorption bei Patienten mit verschiedenen Diabetesformen (insulinbedürftige juvenile Diabetiker, Altersdiabetiker und Patienten mit sekundärem Diabetes mellitus) möglichst exakt zu untersuchen.
2. Zu überprüfen, ob die Erhöhung des endogenen Insulinspiegels und die intravenöse Zufuhr von Insulin die Resorption beeinflussen.

3. Methodik

Die Resorption wird mittels der segmentalen Dünndarm-perfusion mit einer dreilumigen Sonde (6, 11) in einem 30 cm langen Segment des oberen Jejunum bestimmt.

Um eine Veränderung der durch den Perfusionsschlauch infundierten Testlösung durch Sekrete aus Magen, Gallenwegen, Pankreas und proximalen Dünndarmabschnitten zu erfassen, wird dem Testsegment ein 15 cm langes Mischsegment vorgeschaltet. Vor Eintritt des Gemisches in das sich anschließende Testsegment wird ein Teil desselben kontinuierlich abgesaugt und die Konzentrationen von Glucose, Kalium, Natrium und einer nicht resorbierbaren Markersubstanz (Polyäthylenglykol), die zur Messung der Wasserresorption dient, bestimmt. Die Aspiration des Perfusats am Ende des Testsegments erfolgt über einen dritten Schlauch. Die Konzentration der in dem Perfusat enthaltenen Testsubstanzen wird wiederum bestimmt.

Beschreibung des Perfusionssystems:

3.1 Perfusionssonde

Die zur Untersuchung verwandte Sonde besteht aus drei dünnwandigen, aneinandergelöteten PVC-Schläuchen mit eingearbeiteten röntgendichten Fäden (Firma Braun, Mel-

sungen). Die Schläuche haben einen Innendurchmesser von 2 mm.

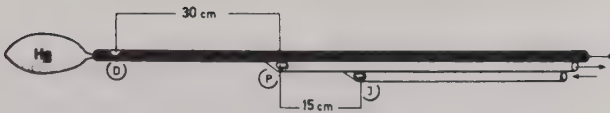


Abb. 1: Dreilumige Perfusionssonde (I = Infusions-
schlauch, P = proximaler Aspirationsschlauch,
D = distaler Aspirationsschlauch, 15 cm lan-
ges Mischsegment, 30 cm langes Testsegment)

Der erste Schlauch (I) dient als Infusionsschlauch.
Der 15 cm längere Aspirationsschlauch (P) dient zur
Aspiration des zur Bilanzierung zugrundegelegten Aus-
gangspertusates. Der dritte Schlauch (D) liegt mit
seinem Ende 30 cm weiter distal, so daß das Testseg-
ment von den Enden der beiden Schläuche P und D be-

grenzt wird. Beide Aspirationsschläuche sind an ihren Enden mehrfach perforiert, um ein Festsaugen an der Darmmucosa zu verhindern. Am distalen Ende ist als Pfadfinder ein gut schluckbarer quecksilbergefüllter Beutel befestigt.

3.2 Perfusionsapparatur

Kernstück ist eine Rollerpumpe (Harward, Apparatus CO. Inc., Millis, Mass., USA Typ 1201), die die Perfusionslösung mit einer Flußgeschwindigkeit von 22 ml/min. infundiert.

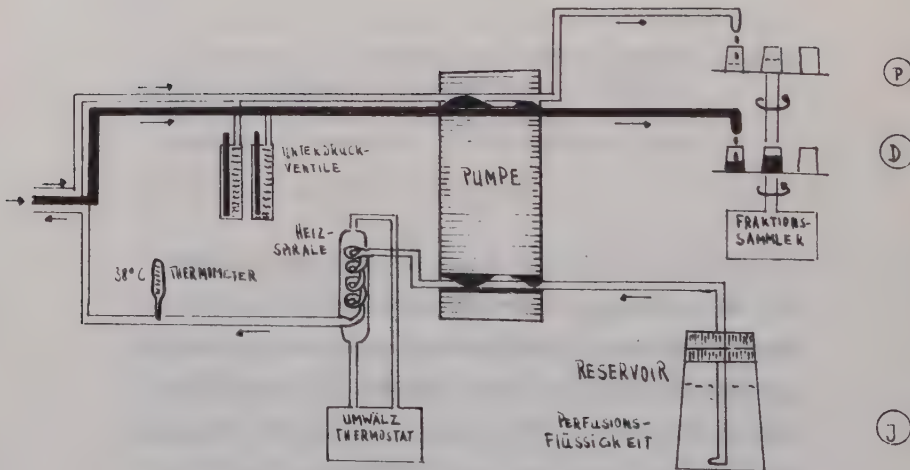


Abb. 2: Perfusionsapparatur

Die Perfusionsflüssigkeit wird über eine an einen Thermostaten angeschlossene Heizspirale auf 38° C erwärmt. Ein Durchlaufthermometer überprüft die Temperatur des Perfusats unmittelbar vor der Eingabe in das Sondensystem. Über einen zweiten Kanal der Pumpe wird kontinuierlich Flüssigkeit aus den Aspirations-schläuchen (P und D) aspiriert und getrennt gesammelt und gemessen. Zwei Unterdruckventile schützen die Dünndarmmucosa, wenn es trotz der lateralen Perforationen zur Schleimhautaspiration und zu einem Unterdruck von mehr als 30 cm H₂O kommt.

3.3 Perfusionslösung

Zusammensetzung:

D-Glucose	380 mg %
Natrium	142 mVal/l als Chlorid
Kalium	4 mVal/l als Chlorid
Polyäthylenglykol (PEG)	0,5 %

Die Osmolarität der Lösung beträgt 291 mOsmol/l

4. Untersuchungsgang und Patientengut

4.1 Untersuchungsgang und Patientengut (Glucose-, Wasser- und Elektrolytresorption bei Diabeti- kern und Stoffwechselgesunden)

4.1.1 Patientengut

Gruppe I: 26 stoffwechselgesunde Probanden

Gruppe II: 11 insulinbedürftige Diabetiker

Gruppe III: 12 Altersdiabetiker

Gruppe IV: 5 Patienten mit sekundärem Diabetes mel-
litus bei chronischer Pankreatitis

4.1.2 Untersuchungsgang

Bei den insulinbedürftigen Diabetikern erfolgte die letzte Insulingabe 24 - 26 Stunden vor Beginn der Dünndarmperfusion.

Die Sonde wurde bei den Probanden, die nach der Mittagmahlzeit keine Speisen mehr zu sich nahmen, am Abend vor der Resorptionsuntersuchung durch den Mund ca. 50 cm weit eingeführt. Der Patient schob danach in Rechtsseitenlage die Sonde im Laufe von 3-4 Stunden um weitere 80 bis 100 cm vor. Unmittelbar vor Beginn der Perfusion wurde die Lage der Sonde röntgenologisch kontrolliert. Das Testsegment wurde durch eventuell erforder-

derliches geringes Zurückziehen der Sonde in der ersten bis zweiten Jejunalschlinge lokalisiert (Abb. 3).

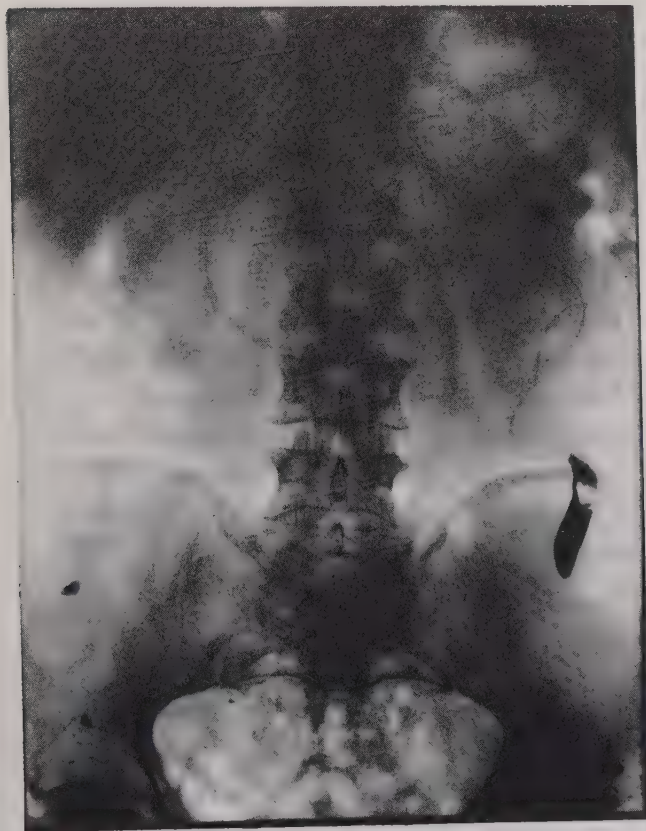


Abb. 3: Röntgenologische Lagekontrolle der Sonde

Während der Untersuchung ruht der Patient auf einem Untersuchungsbett. Der Infusionsschlauch (I) wird sofort an die vorgeheizte Perfusionsapparatur angeschlossen und die Perfusionslösung wird infundiert. Eine Vorperiode von 30 Minuten dient zur Einstellung eines "steady state". Danach werden auch die beiden Aspirationsschläuche (P und D) an die Pumpe angeschlossen und es wird kontinuierlich Flüssigkeit über zwei 30 Minuten Perioden abgesaugt, in zwei Fraktions-sammlern getrennt aufgefangen und gemessen. Die Konzentrationen von Glucose, Natrium, Kalium und Poly-äthylenglycol (PEG) werden von jeder Fraktion zur späteren Resorptionsberechnung bestimmt. Aus den ermittelten Resorptionsgrößen beider Meßperioden wird dann der Mittelwert gebildet. Der Seruminsulinspiegel und der Blutzuckerspiegel werden bei den Probanden am Anfang des Versuchs, nach 30, 60 und 90 Minuten ermittelt (Abb. 4).

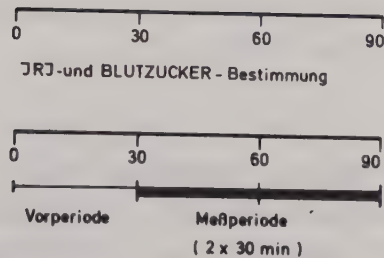


Abb. 4: Versuchsanordnung beim Vergleich der Glucose-, Wasser- und Elektrolytresorption bei Diabetikern und stoffwechselgesunden Probanden

4.2.1 Patientengut

Als Untersuchungsgut dienen:

Gruppe I: 12 stoffwechselgesunde Probanden vor und nach der intravenösen Injektion von 1,0 g Tolbutamid-Na (Rastion^R)

Gruppe II: 8 insulinbedürftige Diabetiker vor und

nach der intravenösen Injektion von 1,0 g
Tolbutamid-Na (Rastinon^R)

Gruppe III: 7 stoffwechselgesunde Probanden vor und
nach der intravenösen Injektion von 20 I.E.
Insulin (Actrapid^R)

Gruppe IV: 7 stoffwechselgesunde Probanden vor und
nach der intravenösen Zufuhr von 20 I.E.
Insulin (Actrapid^R) und gleichzeitiger
Glucoseinfusion (zur Verhinderung des Blutzuckerabfalls und der dadurch ausgelösten
hormonalen Gegenregulation)

Gruppe V: 5 insulinbedürftige Diabetiker vor und
nach der intravenösen Injektion von 20 I.E.
Insulin (Actrapid^R)

4.2.2 Untersuchungsgang

Die Versuchsvorbereitung (Legen der Sonde, Unterbrechung der Diabetestherapie 24-26 Stunden vor Versuchsbeginn, röntgenologische Lagekontrolle der Sonde) entspricht dem zuvor beschriebenen Versuchsverlauf. Nach Ermittlung der Resorption über zwei 30-Minuten-Perioden wurde den 12 stoffwechselgesunden Probanden 1,0 g Tolbutamid-Na (Rastinon^R) innerhalb von 2 Minuten in-

travenös injiziert (Gruppe I), um die Wirkung des durch die Tolbutamid-Gabe erhöhten Serum Insulinspiegels auf die Resorption zu untersuchen. Um einen direkten Tolbutamideffekt auszuschließen, wurde die gleiche Untersuchung bei 8 insulinbedürftigen Diabetikern vom Typ des juvenilen Diabetes 24 - 26 Stunden nach der letzten Insulininjektion durchgeführt (Gruppe II). Diese Patienten sind nicht in der Lage, auf den Tolbutamidreiz Insulin zu sezernieren. Schließlich wurde bei 7 stoffwechselgesunden Probanden (Gruppe III) und 5 insulinbedürftigen Diabetikern (Gruppe V) der Einfluß intravenös zugeführten Insulins (20 I.E. Actrapid) untersucht. Um eine Veränderung der Resorption nach der Gabe von Tolbutamid bzw. Insulin im zeitlichen Ablauf zu erfassen, wurde die Resorption über einen Zeitraum von 60 Minuten in vier 15-Minuten-Perioden bestimmt.

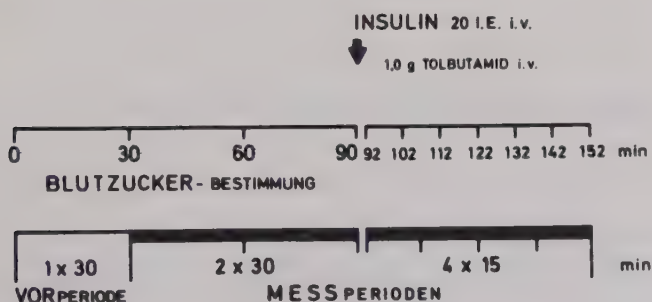


Abb. 5: Versuchsanordnung bei den Gruppen I, II III, V

Um einen eventuellen Einfluß des durch die Insulininjektion erfolgenden Blutzuckerabfalls auszuschalten, wurde bei 7 stoffwechselgesunden Probanden (Gruppe IV) zur Verhinderung des Blutzuckerabfalls gleichzeitig eine Glucosinfusion vorgenommen (0,8 g/Minute i.v.) Abb. 6.

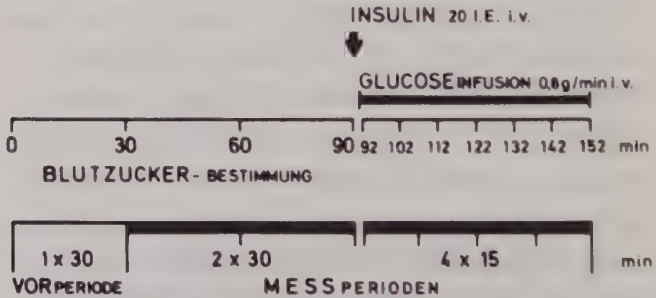


Abb. 6: Versuchsanordnung bei der Gruppe IV

5. Labormethoden und statistische Analyse

Die Messung des zur Ermittlung der Wasserresorption verwandten nichtresorbierbaren Markers Polyäthylenglykol (PEG) erfolgte durch turbidometrische Bestimmung nach Heydén (21). Die Glucose wurde mit der o-Tuluidin-Autoanalyser-Methode, Natrium und Kalium wurden flammenphotometrisch und das Seruminsulin radioimmunologisch nach White und Porath (40) bestimmt.

Die statistische Analyse erfolgte nach dem Student t-Test für Mittelwerte aus ungruppierten Werten bzw. nach dem Student t-Test für die Differenz zweier Mittelwerte aus verbundenen Stichproben. Angabe der Mittelwerte $\pm$ SEM. Bei Werten $p < 0,05$ wurde ein statistisch signifikanter Unterschied angenommen.

6. Berechnung der Resorption

Die Berechnung der Resorption wurde nach Whalen und Mitarbeitern (39) vorgenommen:

$$C = A \frac{(PEG)_I}{(PEG)_P} - B,$$

$$E = C \frac{(PEG)_P}{(PEG)_D},$$

$$\Delta H_2O = \frac{C - E}{30}.$$

$$\Delta T = \frac{C \cdot T_P - E \cdot T_D}{30}.$$

A = Infusionsmenge pro Stunde (beträgt bei den Untersuchungen 1320 ml).

$(PEG)_I$ = Polyäthylenglykolkonzentration in der Infusionslösung (5 000 mg pro Liter).

$(PEG)_P$ = Polyäthylenglykolkonzentration in der Aspirationsflüssigkeit des proximalen Aspirations-schlauches (P).

$(PEG)_D$ = Polyäthylenglykolkonzentration in der Aspirationsflüssigkeit des distalen Aspirationsschlauches (D).

B = Aspirationsmenge (ml/Std) aus dem proximalen Aspirationsschlauch (P).

C = Flüssigkeitsmenge, die in das Testsegment eintritt (ml/Std).

E = Flüssigkeitsmenge, die das Testsegment verläßt (ml/Std).

ΔH_2O = Wassernettotransport im Testsegment (ml/cm Darm x Std).

ΔT = Resorbierte Menge der Testsubstanz im Testsegment (mg/cm Darm x Std) bzw. (mVal/cm Darm x Std).

T_P = Konzentration der Testsubstanz in der Aspirationsflüssigkeit des proximalen Aspirations-schlauches (mg/ml) bzw. (mVal/ml).

T_D = Konzentration der Testsubstanz in der Aspirationsflüssigkeit des distalen Aspirations-schlauches (mg/ml) bzw. (mVal/ml).

7. Ergebnisse

7.1 Ergebnisse (Vergleich der Glucose-, Wasser- und Elektrolytresorption bei Diabetikern und stoffwechselgesunden Probanden)

In Tabelle 1 sind die Resorptionswerte von 26 Kontrollpersonen denen von 11 insulinbedürftigen Diabetikern, 12 Altersdiabetikern und 5 Patienten mit sekundärem Diabetes mellitus bei chronischer Pancreatitis gegenübergestellt.

Die Glucoseresorption betrug bei den Kontrollpersonen $56,24 \pm 2,18$ mg/cm $\cdot$ h, bei den insulinbedürftigen Diabetikern $51,98 \pm 2,80$ mg/cm $\cdot$ h, bei den Altersdiabetikern $53,66 \pm 4,99$ mg/cm $\cdot$ h und bei den Patienten mit sekundärem Diabetes mellitus $52,57 \pm 7,77$ mg/cm $\cdot$ h. Die Glucoseresorption lag somit in allen drei Gruppen mit Diabetes mellitus geringgradig niedriger als in den Kontrollgruppen. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

Die Wasserresorption betrug in der Kontrollgruppe $5,67 \pm 0,51$ ml/cm $\cdot$ h, bei den insulinbedürftigen Diabetikern lag sie mit $7,19 \pm 1,43$ ml/cm $\cdot$ h etwas höher. Auch die Wasserresorption bei den Altersdiabetikern und bei den Patienten mit sekundärem Diabetes mellitus ließ keine statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollpersonen er-

kennen. Ebenso wenig fanden sich signifikante Unterschiede in der Natrium- und Kaliumresorption der einzelnen Gruppen.

Tab. 1:

		Glucose mg/cm·h	H ₂ O ml/cm·h	Na ⁺ mval/cm·h	K ⁺ mval/cm·h
Kontrollen n = 26	MW SEM	56,24 ± 2,18	5,67 ± 0,51	0,75 ± 0,07	0,02 ± 0,01
Insulinbedürftige Diabetiker n = 11	MW SEM	51,98 ± 2,80 t= 1,19 p>0,05	7,19 ± 1,43 t= 0,99 p>0,05	0,82 ± 0,41 t= 0,47 p>0,05	0,03 ± 0,01 t= 0,81 p>0,05
Altersdiabetiker n = 12	MW SEM	53,66 ± 4,99 t= 0,47 p>0,05	5,67 ± 1,13 t= 0,01 p>0,05	0,67 ± 0,13 t= 0,46 p>0,05	0,02 ± 0,01 t= 0,40 p>0,05
Pat. mit sekundärem Diabetes mellitus bei chronischer Pankreatitis n = 5	MW SEM	52,57 ± 7,77 t= 0,45 p>0,05	6,23 ± 0,66 t= 0,67 p>0,05	0,76 ± 0,19 t= 0,03 p>0,05	0,03 ± 0,01 t= 1,24 p>0,05

7.2 Ergebnisse (Einfluß endogenen und intravenös injizierten Insulins auf die Resorption)

7.2.1 Untersuchungsergebnisse (Glucose- und Wasserresorption bei 12 stoffwechselgesunden Probanden vor und nach der intravenösen Injektion von 1,0 g Tolbutamid) (Abb. 7)

Die Glucoseresorption betrug bei den 12 stoffwechselgesunden Probanden (Gruppe I) vor der Tolbutamidinjektion $52,81 \pm 3,78$ mg/cm $\cdot$ h. In den ersten 45 Minuten nach der Injektion kam es zu einem Abfall auf $44,92 \pm 3,77$ mg/cm $\cdot$ h ($p < 0,005$). Die Wasserresorption zeigte ein gleichsinniges Verhalten. Sie betrug vor der Tolbutamidinjektion $4,57 \pm 0,77$ ml/cm $\cdot$ h und fiel in den ersten 45 Minuten nach der Tolbutamidinjektion auf $3,65 \pm 0,80$ ml/cm $\cdot$ h ab ($p < 0,05$). Nach der Tolbutamidinjektion kam es zu einem starken Anstieg des Serulninsulins und zu einem Abfall des Blutzuckers. Die gemessenen Werte sind in Abb. 7 dargestellt.

7.2.2. Untersuchungsergebnisse (Glucose- und Wasserresorption bei 8 insulinbedürftigen Diabetikern vor und nach der intravenösen Injektion von 1,0 g Tolbutamid) (Abb. 8)

Bei den insulinbedürftigen Diabetikern (Gruppe II) trat

nach der Tolbutamidinjektion keine Resorptionsminderung auf. Die Glucoseresorption betrug vor der Tolbutamidinjektion $51,46 \pm 3,76$ mg/cm $\cdot$ h und in den ersten 45 Minuten nach der Tolbutamidinjektion $54,02 \pm 4,84$ mg/cm $\cdot$ h ($p > 0,005$). Die Wasserresorption betrug vor der Tolbutamidinjektion $8,06 \pm 1,45$ ml/cm $\cdot$ h und nach der Tolbutamidinjektion $7,90 \pm 1,59$ ml/cm $\cdot$ h ($p > 0,005$). Der Blutzucker lag bei diesen Patienten zum Zeitpunkt der Dünndarmperfusion zwischen 200 und 300 mg%. Die gemessenen Werte sind in Abb. 8 dargestellt.

7.2.3 Untersuchungsergebnisse (Glucose-, Wasser-, Kalium- und Natriumresorption bei 7 stoffwechselgesunden Probanden vor und nach der intravenösen Injektion von 20 I.E. Insulin) (Abb. 9, Abb. 10, Abb. 11)

Bei den 7 stoffwechselgesunden Probanden (Gruppe III) kam es in den ersten 15 Minuten nach der Injektion von 20 I.E. Insulin zu einem Abfall der Resorption von Glucose, Wasser, Kalium und Natrium. Abbildung 9 zeigt das Verhalten der Glucoseresorption und des Blutzuckers während des gesamten Untersuchungsganges. Lediglich in der ersten 15-Minuten-Periode nach der Insulininjektion kam es zu einer Herabsetzung der Resorp-

tion. Der Blutzucker fiel nach der Insulininjektion deutlich ab, die niedrigsten Werte wurden in der dritten 15-Minuten-Periode nach der Injektion erreicht. In Abbildung 10 ist das Verhalten der Glucose- und Wasserresorption und in Abbildung 11 das der Natrium- und Kaliumresorption in den 60 Minuten vor und den ersten 15 Minuten nach der Insulininjektion wiedergegeben. Parallel dazu sind die durchschnittlich ermittelten Blutzuckerwerte aufgeführt. Die Glucoseresorption nahm in den ersten 15 Minuten nach der Insulininjektion von $57,01 \pm 3,72 \text{ mg/cm} \cdot \text{h}$ auf $47,75 \pm 3,01 \text{ mg/cm} \cdot \text{h}$ ab ($p < 0,005$). Die Wasserresorption betrug vor der Insulininjektion durchschnittlich $7,38 \pm 0,73 \text{ ml/cm} \cdot \text{h}$ und fiel nach der Insulininjektion auf $5,71 \pm 0,87 \text{ ml/cm} \cdot \text{h}$ ab ($p < 0,0025$). Die Natriumresorption fiel von $0,87 \pm 0,20 \text{ mval/cm} \cdot \text{h}$ auf $0,71 \pm 0,18 \text{ mval/cm} \cdot \text{h}$ ab ($p < 0,0025$) und die Kaliumresorption fiel von $0,03 \pm 0,01 \text{ mval/cm} \cdot \text{h}$ auf $0,01 \pm 0,01 \text{ mval/cm} \cdot \text{h}$ ab ($p < 0,0025$).

7.2.4 Untersuchungsergebnisse (Glucose-, Wasser-, Natrium- und Kaliumresorption bei 7 stoffwechselgesunden Probanden vor und nach der intravenösen Injektion von 20 I.E. Insulin und gleichzeitiger Glucoseinfusion (Abb. 12, Abb. 13, Abb. 14))

Bei den stoffwechselgesunden Probanden (Gruppe IV)

kam es in den ersten 15 Minuten nach der Injektion von 20 I.E. Insulin bei gleichzeitiger Glucoseinfusion zu einem Abfall der Resorption von Glucose, Wasser, Natrium und Kalium. Abbildung 12 zeigt das Verhalten der Glucoseresorption und des Blutzuckers während des ganzen Untersuchungsganges. Die Glucose-resorption nahm in den ersten 15 Minuten nach der Insulininjektion von durchschnittlich $61,33 \pm 2,60$ mg/cm · h auf $50,99 \pm 2,39$ mg/cm · h ab ($p < 0,001$) (Abb. 13). Die Wasserresorption betrug vor der Insulininjektion $5,79 \pm 0,92$ ml/cm · h und fiel auf $2,69 \pm 0,56$ ml/cm · h ab ($p < 0,025$) (Abb. 13). Die Natriumresorption fiel nach der Insulininjektion von $0,71 \pm 0,08$ mval/cm · h auf $0,32 \pm 0,13$ mval/cm · h ($p < 0,0025$) und die Kaliumresorption von $0,03 \pm 0,01$ mval/cm · h auf $0,01 \pm 0,01$ mval/cm · h ab ($p < 0,0025$) (Abb 14). Durch die Infusion von 0,8 g Glucose pro Minute kam es zu einem geringen Blutzuckeranstieg (Abb. 12).

7.2.5 Untersuchungsergebnisse (Glucose- Wasser-, Natrium- und Kaliumresorption bei 5 insulinbedürftigen Diabetikern vor und nach der intravenösen Injektion von 20 I.E. Insulin)

Bei den insulinbedürftigen Diabetikern (Gruppe V) kam es nach der Injektion von 20 I.E. Insulin in allen Fällen zu einem deutlichen Abfall der Resorption von

Glucose, Wasser, Kalium und Natrium. Im Gegensatz zu den stoffwechselgesunden Probanden trat die Resorptionsminderung nicht konstant in der ersten 15-Minuten-Periode, sondern in zwei Fällen erst in der zweiten, bzw. dritten 15-Minuten-Periode nach der Insulininjektion auf.

7.3 Graphische Darstellung der Ergebnisse

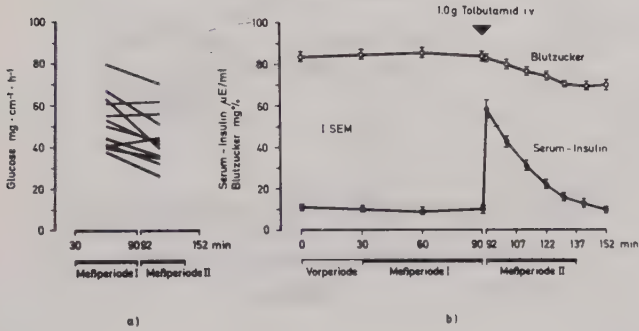


Abb. 7:

Glucoseresorption bei 12 Stoffwechselgesunden. 60 Minuten vor und 45 Minuten nach Injektion von 1,0 g Tolbutamid-Na. Parallel dazu ist das Verhalten der Blutzucker- und der Seruminsulinspiegel (IRI) wiedergegeben.

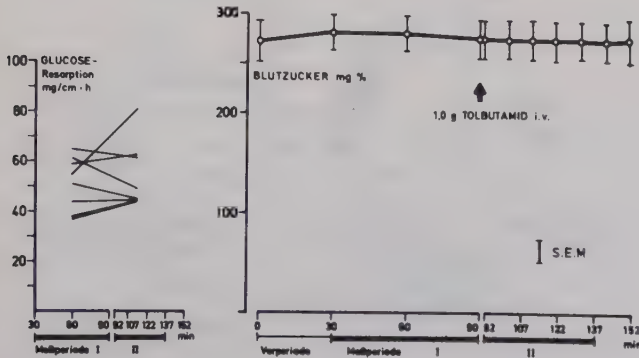


Abb. 8:

Glucoseresorption bei 8 insulinbedürftigen Diabetikern 60 Minuten vor und 45 Minuten nach der Injektion von 1,0 g Tolbutamid-Na. Parallel dazu ist das Verhalten des Blut-

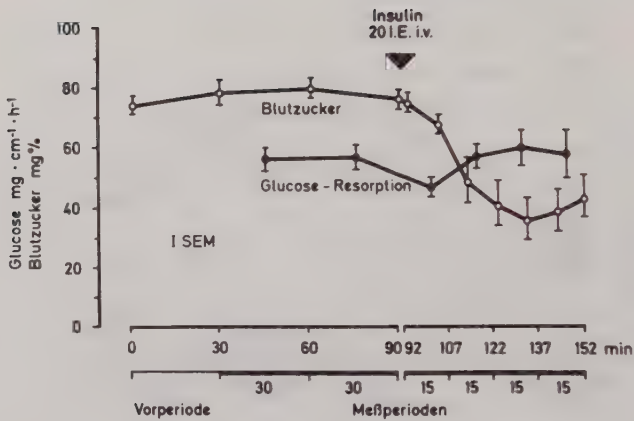


Abb. 9:

Verhalten der Glucoseresorption und des Blutzuckers bei 7 Stoffwechselgesunden vor und nach der intravenösen Injektion von 20 I.E. Insulin.

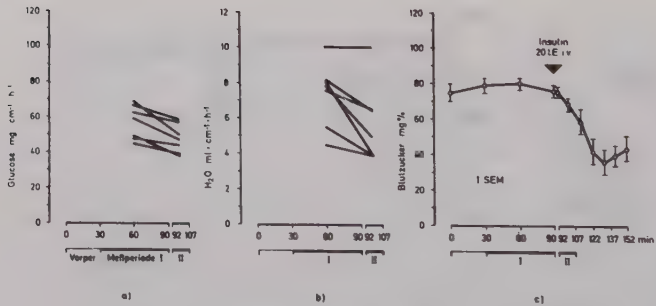


Abb. 10:

Verhalten der Glucose- und Wasserresorption bei 7 Stoffwechselgesunden 60 Minuten vor und 15 Minuten nach der intravenösen Injektion von 20 I.E. Insulin. Parallel dazu ist das Verhalten des Blutzuckers wiedergegeben.

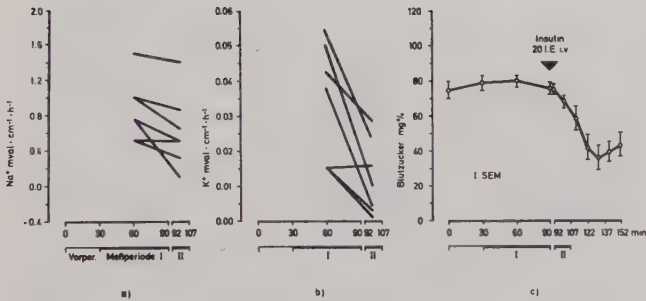


Abb. 11:

Verhalten der Natrium- und Kaliumresorption bei 7 Stoffwechselgesunden 60 Minuten vor und 15 Minuten nach intravenöser Injektion von 20 I.E. Insulin. Parallel dazu ist das Verhalten des Blutzuckers wiedergegeben.

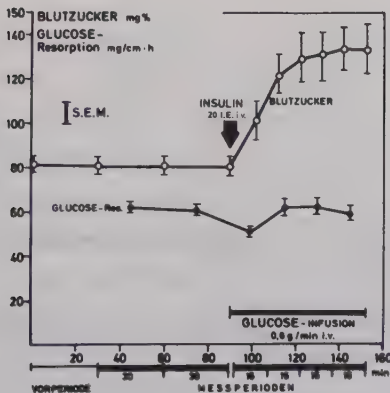


Abb. 12:

Verhalten der Glucoseresorption und des Blutzuckers bei 7 Stoffwechselgesunden vor und nach der intravenösen Injektion von 20 I.E. Insulin bei gleichzeitiger Glucoseinfusion.

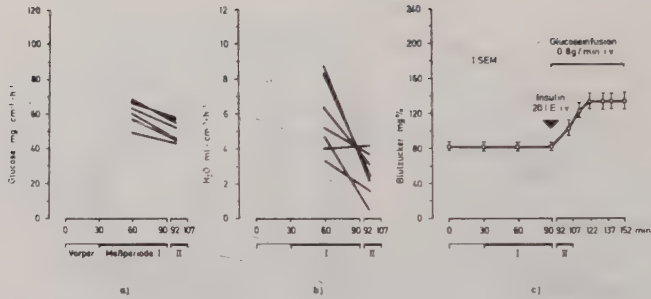


Abb. 13:

Verhalten der Glucose- und Wasserresorption bei 7 Stoffwechselgesunden 60 Minuten vor und 15 Minuten nach der intravenösen Injektion von 20 I.E. Insulin und gleichzeitiger Glucoseinfusion. Parallel dazu ist das Verhalten des Blutzuckers wiedergegeben.

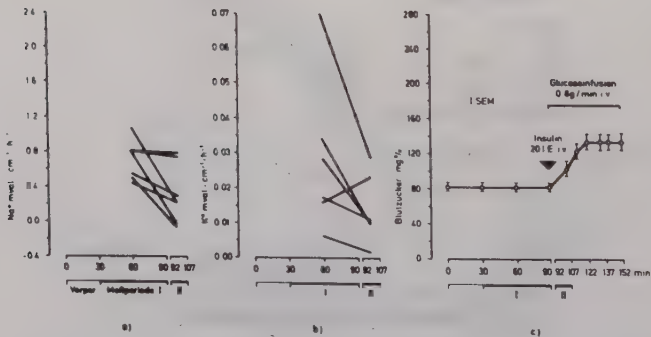


Abb. 14:

Verhalten der Kalium- und Natriumresorption bei 7 Stoffwechselgesunden 60 Minuten vor und 15 Minuten nach Injektion von 20 I.E. Insulin und gleichzeitiger Glucoseinfusion. Parallel dazu ist das Verhalten des Blutzuckers wiedergegeben.

8. Diskussion

Die vergleichenden Untersuchungen über die Resorption von Glucose, Wasser, Kalium und Natrium bei Stoffwechselgesunden, juvenilen Diabetikern, Altersdiabetikern und Patienten mit sekundärem Diabetes mellitus bei chronischer Pankreatitis zeigen, daß im Mittel keine signifikanten Unterschiede bestehen. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit Befunden von Genel et al. (17). Die Autoren konnten an Schleimhautbiopsien des menschlichen Jejunums zeigen, daß sich die Aufnahme von α -Methylglukose bei insulinbedürftigen Diabetikern nicht von der bei stoffwechselgesunden Probanden unterscheidet. Im Gegensatz dazu stehen die mit Hilfe einer zweilumigen Perfusionssonde von Vinnik, Kern und Sussmann (38) erhobenen Befunde, nach denen Diabetiker mehr Glucose resorbieren als Stoffwechselgesunde.

Gleichartige Befunde ergaben sich auch bei alloxan- und streptozotocindiabetischen Tieren. Mehrere Autoren, die sich mit tierexperimentellen Versuchen befaßten, fanden bei diabetischen Tieren eine höhere Resorptionsrate von Monosacchariden als bei stoffwechselgesunden Kontrolltieren (1, 2, 3, 11, 13, 14, 23, 24, 31, 33, 34). Dagegen konnte Levinson und Mitarbeiter (26) in einer neueren umfassenden Studie zeigen, daß dies nicht für alle aktiv transportierten Zucker und alle Konzentrationen zutrifft.

Als Erklärung für die gesteigerte Monosaccharidresorption beim diabetischen Tier werden verschiedene Ursachen angeführt. Einige Autoren vermuten, daß sie durch die Hyperphagie der diabetischen Tiere bedingt ist, da Hyperphagie allein die Resorption zu steigern vermag. Schedel und Wilson (34) fanden bei alloxan- und streptozotocindiabetischen Ratten sowohl eine gesteigerte Glukoseresorption pro Gewichtseinheit Mukosa als auch eine erhöhte Wachstumsrate des Darms.

Die Steigerung der Glukoseresorption trat bei den Tieren schon 5 - 8 Tage nach der Induktion des Diabetes ein, hob sich nach 70 Tagen am deutlichsten von den Kontrolltieren ab und war nach 140 Tagen am größten. Eine vermehrte Wachstumsrate des Darms war 5 - 8 Tage nach der Verabreichung der diabetogenen Noxe noch nicht nachweisbar. 70 und 140 Tage nach Induktion des Diabetes war das Darmgewicht der diabetischen Tiere jedoch bedeutend größer als bei den Kontrolltieren. Somit besteht eine Ursache der gesteigerten Resorption diabetischer Tiere in einer Größenzunahme des Darms. Eine andere Ursache muß in einer gesteigerten Transportaktivität pro Gewichtseinheit Mukosa gesehen werden (34), da bei den Versuchen von Schedl und Wilson nach 6 Tagen die Glukoseresorption signifikant erhöht war, eine Zunahme des Darmgewichts jedoch noch nicht bestand. Diese Ergebnisse wurden auch von anderen Autoren bestätigt (1, 13). Die Tatsache, daß Insulinbehandlung die bei den Tieren nach der Induktion eines Diabetes

mellitus aufgetretene Resorptionserhöhung wieder normalisiert, deutet darauf hin, daß ein Einfluß von Insulin vorliegen kann (2, 31).

Ein Vergleich der mit der Methode der segmentalen Dünndarmperfusion erzielten Ergebnisse, die keine signifikanten Unterschiede zwischen der Resorption Stoffwechselgesunder und Diabetiker erbrachten, mit den in Tierexperimenten erhobenen Befunden, ist nicht möglich, da sich die Bedingungen der segmentalen Perfusion des menschlichen Dünndarms wesentlich von den Verhältnissen bei den Tierexperimenten unterscheiden. Die untersuchten Tiere litten an einem schweren chronisch dekompensierten Diabetes mit Wachstumsverzögerungen und schwerer Glucosurie. Demgegenüber wurden die untersuchten insulinbedürftigen Diabetiker seit Monaten bzw. Jahren mit zwei Injektionen Insulin pro Tag behandelt. Die letzte Insulininjektion erfolgte 24-- 26 Stunden vor der Dünndarmperfusion. Die Insulintherapie wurde also lediglich am Abend vor der Untersuchung ausgesetzt, was zu einem Blutzuckeranstieg auf 200 - 300 mg %, nicht aber zu einer Stoffwechseldekompensation führte. Da die Blutzuckererhöhung nur kurze Zeit bestand, die Glucosurie während dieser Zeit gering war und die Patienten nach Belieben Wasser zu sich nehmen durften, bestand auch keine Exsiccose. Die statistisch nicht gesicherte gering erhöhte Wasserresorption bei den insulinbedürftigen Diabetikern be-

ruht vermutlich auf der bei Diabetikern aufgrund des höheren Blutzuckerspiegels erhöhten Serumosmolarität.

Die untersuchten Altersdiabetiker waren nicht insulinbedürftig und es bestand keine stärkere Stoffwechseldekompensation. Der Blutzucker lag bei diesen Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 100 und 130 mg %.

Die Patienten mit sekundärem Diabetes mellitus bei chronischer Pankreatitis waren bis auf eine Ausnahme ebenfalls nicht insulinbedürftig und wurden rein diätetisch behandelt.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß sich die Stoffwechselsituation der untersuchten Diabetiker nicht wesentlich von der der Kontrollpersonen unterschied.

Die oben erwähnte, von anderen Autoren geäußerte Vermutung, daß Insulin einen Einfluß auf die intestinale Glucoseresorption haben kann, konnte durch die vorliegenden Untersuchungen bestätigt werden. Die Untersuchungen zeigen eine Resorptionsminderung für Glucose und Wasser während der Erhöhung des endogenen Insulinspiegels durch 1 g Tolbutamid und nach intravenöser Injektion von 20 I.E. Insulin. Es konnte somit durch Insulin eine Resorptionsminderung erzielt werden. Bei 12 stoffwechselgesunden Probanden (Gruppe I), denen 1,0 g Tolbutamid-Na (Rastinon^R) intravenös inji-

ziert wurde, kam es nach der Injektion erwartungsgemäß zu einem Anstieg des Seruminsulins und zu einem Abfall des Blutzuckers. Die Glukose- und Wasserresorption nahm in den ersten 45 Minuten nach der Injektion im Vergleich zur Vorperiode signifikant ab. Während dieser Zeit war der Seruminsulinspiegel im Vergleich zur Vorperiode stark erhöht. In der vierten 15-Minuten-Periode nach der Tolbutamidinjektion war der Seruminsulinspiegel wieder auf den Ausgangswert abgefallen. Die Resorption nahm wieder zu, erreichte aber nicht ganz den Ausgangswert.

Um nun einen direkten Tolbutamideffekt auf die Resorption auszuschließen, wurde bei 8 insulinbedürftigen Diabetikern (Gruppe II), bei denen nach Gabe von Tolbutamid-Na nicht mit einer Ausschüttung von Insulin aus den β -Zellen des Pankreas zu rechnen war, die gleiche Untersuchung wie oben durchgeführt. Erwartungsgemäß kam es entsprechend der fehlenden Insulinwirkung zu keinem Blutzuckerabfall. Die Glukose- und Wasserresorption änderten sich nicht gegenüber der Vorperiode. Daraus ist zu schließen, daß die aufgetretene Resorptionsminderung bei Stoffwechselgesunden auf den erhöhten Seruminsulinspiegel zurückzuführen ist. Der Wiederanstieg der Resorption nach der Normalisierung des Seruminsulinspiegels spricht ebenfalls für die Hemmung der Resorption durch Insulin.

Um das Ergebnis weiter abzusichern, wurde bei stoff-

wechselgesunden Probanden (Gruppe III) die Glukose-, Wasser-, Kalium- und Natriumresorption vor und nach der intravenösen Injektion von 20 I.E. Insulin (Actrapid^R) gemessen. Hierbei trat eine signifikante Minderung der Resorption von Glukose, Wasser, Kalium und Natrium in der ersten 15-Minuten-Periode nach der Insulininjektion auf. Die Resorptionswerte normalisierten sich dann wieder in den folgenden Meßperioden. Der Blutzuckerspiegel fiel nach der Insulininjektion deutlich ab und erreichte in der dritten 15-Minuten-Periode nach der Insulingabe seinen Tiefstpunkt. In dieser Meßperiode lag die Glukoseresorption geringfügig höher als in der vorausgegangenen 60-Minuten-Kontrollperiode. Um die Möglichkeit auszuschließen, daß der Blutzuckerabfall und die damit ausgelöste hormonelle Gegenregulation die Resorptionsminderung bewirkt, wurde bei 7 stoffwechselgesunden Probanden (Gruppe IV) der gleiche Versuch durchgeführt, der Blutzuckerabfall wurde jedoch durch eine gleichzeitige Glukoseinfusion verhindert. Hierbei kam es ebenso wie bei der zuvor untersuchten Gruppe in den ersten 15 Minuten nach der Insulininjektion zu einem Abfall der Glukose-, Wasser-, Kalium- und Natriumresorption. Eine Normalisierung der Resorptionswerte war ebenfalls bereits in der zweiten 15-Minuten-Periode nach der Insulininjektion erreicht.

Bei insulinbedürftigen Diabetikern (Gruppe V) rief die Injektion von 20 I.E. Insulin gleichermaßen eine

Resorptionsminderung hervor. Bei zwei Diabetikern war allerdings nach der Insulininjektion eine verzögert auftretende Resorptionsminderung zu verzeichnen. Eine Erklärung dafür ist möglicherweise die bei insulinbedürftigen Diabetikern erhöhte Halbwertszeit für intravenös injiziertes Insulin. Sie beruht auf einer vorübergehenden Bindung des injizierten Insulins an Antikörper. Dagegen ist die bei Stoffwechselgesunden nach der intravenösen Insulininjektion nur kurzfristig nachweisbare Hemmung der Resorption auf die mit 5 - 10 Minuten sehr kurze Halbwertszeit für intravenös injiziertes Insulin zurückzuführen.

Die folgenden Versuche zeigen, daß die Resorptionsminderung nach Insulininjektion nicht auf der durch den Blutzuckerabfall ausgelösten hormonellen Gegenregulation beruht.

In Gruppe III war zu beobachten, daß zum Zeitpunkt des stärksten Blutzuckerabfalls und damit der ausgeprägtesten Gegenregulation wieder eine Normalisierung der Resorption eingetreten war. Weiterhin kam es bei den Diabetikern nach der Insulininjektion und bei Stoffwechselgesunden nach der Tolbutamidinjektion zu einer deutlichen Resorptionsminderung, obwohl in beiden Gruppen keine Hypoglycaemien auftraten und damit gegenregulatorische Vorgänge außer Acht gelassen werden konnten. Schließlich konnte gezeigt werden, daß bei Ausschaltung der hormonalen Gegenregulation (Gruppe IV)

durch eine Glukoseinfusion auch eine signifikante Resorptionsminderung eintrat. Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Beyreiss und Mitarbeitern (5), die beim Kaninchen auch dann eine Abnahme der Galactoseresorption nach Insulininfusion beobachteten, wenn der Abfall des Blutzuckers durch eine gleichzeitige Glukoseinfusion verhindert wurde.

Der Befund, daß Insulin die Glukoseresorption hemmt, konnte auch von anderen Autoren im Tierexperiment gezeigt werden (4, 19, 30, 37).

In der oben angeführten Untersuchung von Beyreiss und Mitarbeitern (4, 5) wurde die Galactoselösung am Kaninchen über eine im Duodenum liegende Sonde in Form einer Dauerinfusion zugeführt. Die Blutgalactosespiegel lagen nach der intravenösen Zufuhr von 0,2 I.E. Insulin/kg/Std. deutlich niedriger als bei den Kontrolltieren. Als Ausdruck einer verminderten Resorption fand sich darüberhinaus nach Tötung der Tiere im Dünndarm der mit Insulin behandelten Tiere mehr Galactose als bei den Kontrolltieren. In Übereinstimmung dazu stehen ebenfalls Untersuchungsergebnisse von Mehnert und Mitarbeiter (30). Sie konnten an der Ratte nach der intravenösen Zufuhr von Insulin (10 Minuten vor Beginn der Dünndarmperfusion) eine signifikante Resorptionsminderung für Glukose und Wasser nachweisen.

Von anderen Autoren liegen gegensätzliche Untersuchungsergebnisse vor (24, 27, 29, 33, 35). Ein Vergleich läßt sich jedoch nur schwer ziehen, da die experimentellen Bedingungen stark voneinander abweichen. So verwandten Vinnik, Kern und Sussmann (38) eine zweilumige Sonde und perfundierten mit einer bedeutend höheren Glukosekonzentration. Sie konnten keinen Einfluß des Insulin auf die Glukoseresorption nachweisen, injizierten den Probanden aber auch kleinere Insulindosen.

Zum Mechanismus der insulinbedingten Resorptionsminderung geben die Untersuchungen von Beyreiss, Müller und Strack (4, 5) Hinweise. Die Autoren zeigten, daß unter Insulin die Resorption der passiv resorbierten L-Arabinose nicht vermindert wird, während die Resorption der aktiv transportierten Monosaccharide gehemmt wird. Eine andere Untersuchung ergab einen Wirkungsverlust von Insulin, wenn der carrier-abhängige Anteil des Galactosetransportes durch Phlorhizin vollständig gehemmt wird (4, 5).

Dies läßt vermuten, daß die insulinbedingte Resorptionsminderung auf eine Hemmung des aktiven Anteils des Monosaccharidtransportes beruht.

9. Zusammenfassung

Der Einfluß von Diabetes mellitus und Insulin auf die Resorption von Glukose, Wasser, Kalium und Natrium wurde mittels der segmentalen Dünndarmperfusion mit einer dreilumigen Sonde untersucht. Die Messung der Resorption erfolgte über zwei 30-Minuten-Perioden. Bei der Untersuchung über den Einfluß von Insulin wurde den Probanden 1,0 g Tolbutamid-Na (Rastinon^R) bzw. 20 I.E. Insulin (Actrapid^R) intravenös injiziert und danach die Resorption über vier 15-Minuten-Perioden bestimmt.

Ergebnisse: Bei 11 insulinbedürftigen Diabetikern, 12 Altersdiabetikern und 5 Patienten mit sekundärem Diabetes mellitus bei chronischer Pankreatitis ließ der Vergleich der Resorptionsergebnisse mit den bei 26 stoffwechselgesunden Probanden ermittelten Werten keinen signifikanten Unterschied erkennen. Stoffwechselgesunde zeigten sowohl nach Injektion von Tolbutamid-Na und dadurch induzierter Erhöhung des Seruminsulinspiegels als auch nach Insulininjektion eine signifikante Minderung der Resorption. Die Resorptionsminderung war auch nachweisbar, wenn Glukose zur Verhinderung des Blutzuckerabfalls unmittelbar nach der Insulininjektion infundiert wurde. Insulinbedürftige Diabetiker lassen nach der Injektion von Tolbu-

amid-Na - offenbar infolge fehlender Insulinsekretion
- keine Resorptionsänderung erkennen, zeigen aber eine Transportminderung nach Insulininjektion.

Diese Befunde belegen, daß die Glucose-, Wasser-, Natrium- und Kaliumresorption im menschlichen Dünndarm durch Insulin reduziert wird.

1. Aulsebrook, K.A.

Intestinal transport of glucose and sodium: Changes in alloxan-diabetes and effects of insulin.

Experientia XXI/6, 346-347 (1965)

2. Axelrad, A.D., A.L. Lawrence and R.L. Hazelwood

Fasting and alloxan-diabetes effects on intestinal transport of monosaccharides.

Amer.J. Physiol. 219, 860-864 (1970)

3. Banerjee, S. and S.D. Varma

Effect of hypoinsulinism on the intracellular transport of glucose in the small intestine.

Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 118, 494-496 (1965)

4. Beyreiss, K., F.Müller und E. Strack

Über die Resorption von Monosacchariden. I. Der Einfluß von Insulin auf die Resorption der Galactose.

Ztschr.Ges.Exp.Med. 138, 277-288 (1964)

5. Beyreiss, K., F. Müller und E. Strack

Über die Resorption von Monosacchariden. III. Der aktive Transport von D(+)-Xylose gegenüber L-(+)-Arabinose.

Z.Ges.Exp.Med. 138, 546-560 (1965)

6. Bloch, R., H. Menge, H. Lorenz-Meyer und E.O. Riecken
Automatisierte segmentale Dünndarmperfusion. Eine Methode zur Messung der intestinalen Resorption. Klin.Wschr. 49, 1218-1222 (1971)
7. Capps, J.C., M.R. Shetlar and R.H. Bradford
Hexosamin metabolism. II. Effect of insulin and phlorizin on the absorption and metabolism in vivo, of D-glucosamine and n-acetyl.D-glucosamine in the rat.
Biochim.biophys. acta 127, 205-212 (1966)
8. Caspary, W.F., A.M. Rhein and W. Creutzfeldt
Functions of the digestive-absorptive surface of small intestine from streptozotocin-diabetic rats. 9è Congrès international de gastro-entérologie. Paris 1972. Kongreßband S. 242 c
9. Crane, R.K.
Intestinal absorption of sugars. Physiol.Rev. 40; 789 (1960)
10. Crane, R.K.
An effect of alloxan diabetes on active transport of sugars by the rat small intestine in vitro. Biochem. and Biophys. Acta Res. Commun. 4, 436-440 (1961)

11. Cooper, H., R. Levitan, J.S. Fordtran, F.J. Ingelfinger
A method for studying absorption of water and solute from the human small intestine.
Gastroenterology 50, 1-7 (1966)
12. Cori, C.F.
The fate of sugar in the animal body: III. The rate of glycogen formation in the liver of normal and insulinized rats during the absorption of glucose, fructose and galactose.
J.biol.Chem. 70, 577-585 (1926)
13. Dubois, R.S. and C.C. Roy
Insulin stimulated transport of 3-O-methyl-glucose across the rat jejunum.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 130, 931-934 (1969)
14. Flores P. and H.P. Schedl
Intestinal transport of 3-O-methyl-D-glucose in the normal and alloxan diabetic rat.
Amer.J.Physiol. 214, 725-729 (1968)
15. Förster, H., Mehnert, H.
Klinische Pathophysiologie;
Georg-Thieme Verlag Stuttgart, Kohlehydratstoffwechsel S. 34-85
16. Fromm, D., M. Field and W. Silen
Effect of insulin on sugar and amino transport across isolated small intestine.
Amer.J.Physiol. 217, 53-57 (1969)

17. Genel, M., D. Dondon, P.C. Holtzapple, S. Segal
Uptake of alpha-methylglucoside by normal and
diabetic human jejunal mucosa.
J.Lab.Clin.Med. 77, 743-750, 1971
18. Grimminger, H. und E. Kallee
Die Inselzellhormone: Der Abbau von Insulin. In:
E.F. Pfeiffer: Handbuch des Diabetes mellitus.
Band I, S. 257-280, J.F. Lehmanns Verlag München 1969
19. Horváth, J. and G. Wix
Hormonal influences on glucose resorption from the
intestine.
Acta physiol.hung. 2, 435-467 (1951)
20. Howell, S.L., K.W. Taylor
The concept of carrier transport and its corollaries
in pharmacology.
Pharmacol.Rev. 13, 109 (1961)
21. Hydén, S.
A turbidometric method for the determination of higher
polyethylene glycols in biological materials.
K. K. Lantbr. Högsk. Annlr. 22, 139-145 (1955)
22. Jervis, E.L. and R.J. Levin
Anatomic adaptation of the alimentary tract of the
rat to the hyperphagia of chronic alloxan diabetes.
Nature, 210, 391-393 (1966)

23. Laszt, L. and H. Vogel
Resorption of glucose from the small intestine of
alloxan-diabetic rats.
Nature, 157, 551-552 (1946)
24. Lequin, H.C. and E.P. Steyn-Parvé
Some aspects of glucose metabolism in normal and
alloxan-diabetic rats.
Biochim. et Biophys. acta 58, 439-448 (1962)
25. Lerine, R. et al.
Recent Progr. Hormone Res. 11, 343 (1955)
26. Levinson, R.A. and E.D. Englebert
Intestinal absorption of sugar, water and sodium
in alloxan diabetic rats.
Diabetes 19, 683-687 (1970)
27. Lourau, M.
Mode d'action de l'insuline sur l'absorption in-
testinale du glucose.
C.r.hebd. Séanc.Acad.Sci. Paris 236, 1376-1378 (1953)
28. Love, A.H.G., D.A. Canavan
Effects of insulin on intestinal glucose absorption.
Lancet 2, 1325-1326 (1968)
29. Manome, S.H., Kuriaki, K.
Effect of insulin, phlorizin and some metabolic
inhibitors on the glucose absorption from the
intestine.
Arch.int.Pharmacodyn. 130, 187-194 (1961)

30. Mehnert, H., H. Förster, G. Haslbeck
Zur Frage der Wirkung von Insulin auf die intestinale Resorption von Glucose und Fructose.
Diabetologia 3, 23-29 (1967)
31. Olsen, W.A., J.H. Rosenberg
Intestinal transport of sugars and amino acids in diabetic rats.
J.clin.Invest. 49, 96-105 (1970)
32. Parkinson, T.M.
Enhanced Intestinal Fat Absorption in Diabetic Chinese Hamsters.
Diabetes and Atherosclerosis Research, The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan 49001 U.S.A.
33. Pauls, F. and D.R. Drury
The rate of glucose absorption from the intestine of diabetic rats.
Amer.J.Physiol. 137, 242-245 (1942)
34. Schedl, H.P. and H.D. Wilson
Effect of diabetes on intestinal growth and hexose transport in the rat.
Amer.J.Physiol. 220, 1739-1745 (1971)
35. Soulairac, A.
La regulation neuro-endocrinienne de l'absorption intestinale des glucides.
Ann.Endocr. (Paris) 8, 377-393 (1947)

36. Stetlen, D.G. und G.R. Boxer
J.biol.Chems. 155, 237 (1944)
37. Varro, V., Csernay, L.
The effect of intra-arterial insulin and glucagon
on the glucose metabolism of the small intestine
in the dog.
Scand.J.Gastroent. 1, 232-237 (1966)
38. Vinnik, J.E., F. Kern and K.E. Sussmann
The effect of diabetes mellitus and insulin on
glucose absorption by the small intestine.
J.Lab.and Clin.Med. 66, 131-136 (1965)
39. Whalen, G.E., J.A. Harris, J.E. Geenen, K.H. Soergel
Sodium and water absorption from the human small
intestine. The accuracy of the perfusion method.
Gastroenterology 51, 975-984 (1966)
40. Wide, L. and Porath, J.
Radioimmuno assay of proteins with the use of
Sephadexcoupled antibodies.
Biochim.Biophys. Acta 130, 257-260 (1966)
41. Wilbrandt, W., T. Rosenberg
The coucept of carrier transport and its corollaries
in pharmacology.
Pharmacol.Rev. 13, 109 (1961)

Lebenslauf

Am 28.7.1947 wurde ich als Sohn des Dipl.-Chemikers Dr. Hans Schmitt und seiner Ehefrau Lotte, geb. Bachmann in Frankfurt/Main geboren.

1954 erfolgte meine Einschulung in Frankfurt. Nach 4 Jahren Grundschule bestand ich die Aufnahmeprüfung am Heinrich-von-Gagern-Gymnasium. Durch eine berufliche Veränderung meines Vaters verließ ich dieses Gymnasium nach 2 Jahren und besuchte anschließend das Matthias-Claudius-Gymnasium in Gehrden bei Hannover, an dem ich auch am 7.6.1967 meine Reifeprüfung ablegte.

Nach einem zweimonatigen Krankenhauspraktikum immatrikulierte ich mich im Oktober 1967 an der Philipps-Universität Marburg für das Fach Naturwissenschaften. Zum Sommersemester 1968 nahm ich das Studium der Zahnmedizin an derselben Universität auf. Am 20.3.1969 bestand ich die naturwissenschaftliche und am 9.10.1970 die zahnärztliche Vorprüfung.

Zum Wintersemester 1970/71 schrieb ich mich zusätzlich für das Fach Humanmedizin ein. Am 11.2.1971 absolvierte ich die naturwissenschaftliche und am 4.3.1971 die ärztliche Vorprüfung.

Als Famulus war ich während meines klinischen Studiums an der Medizinischen Universitätsklinik und an der Universitäts Frauenklinik in Marburg tätig. Zwei Semester arbeitete ich als Tutor in dem Fach Anatomie.

Am 18.7.1974 legte ich nach sechs klinischen Semestern die Ärztliche Prüfung an der Philipps-Universität Marburg ab.

Im Juli 1974 heiratete ich die Lehramtsreferendarin Ortrud Brandt.

Anschließend war ich vier Monate als Medizinalassistent in der Medizinischen Universitätsklinik und drei Monate im Anästhesie-Zentrum in Marburg tätig.

Meine Medizinalassistentenzeit in der Chirurgie werde ich voraussichtlich im April 1975 ebenfalls an der Universitätsklinik in Marburg antreten.

In meinem zahnmedizinischen Studium befinde ich mich im 3. klinischen Semester. Das Examen in diesem Fach beabsichtige ich im Herbst 1976 hier in Marburg abzulegen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten:

Amon, Bode, Buchholz, Castenholz, Daume, Exner,
Friedrich, Ganz, Gerdes, Gottesbüren, Graul,
Haberich, Hamelmann, Hardewig, Havemann, Hering,
Heuser, Hort, Jacob, Karlson, Kleinsasser,
Koransky, Linneweh, Mannheim, Martini, Massarrat,
Petry, Riecken, Rodeck, Rohen, Rosemann, Schleyer,
Siegert, Straub, Strohmeier, Thoenes, Willen-
bockel

